

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **07002701 A**

(43) Date of publication of application: **06 . 01 . 95**

(51) Int. Cl

A61K 47/38
A61K 47/36

(21) Application number: **05170982**

(22) Date of filing: **17 . 06 . 93**

(71) Applicant: **AISERO KAGAKU KK**

(72) Inventor: **HAGINO YOSHINORI**
TERABE AKIRA
MATSUMOTO TAKAYUKI

(54) **COMPOSITION DEGRADABLE IN LARGE
INTESTINE AND ITS PRODUCTION .**

(57) Abstract:

PURPOSE: To provide a composition degradable in the large intestine but nondegradable in the small intestine, thus useful as a coating material for medicines degradable in the large intestine.

CONSTITUTION: The objective composition comprising

fine cellulose and a water- soluble chitosan 40-60mol% in degree of deacetylation. This composition can be obtained by adding acetic anhydride to an aqueous acidic solution of chitosan \geq 95% in degree of deacetylation in the presence of an alcohol to carry out acetylation to produce a water-soluble chitosan 40-60mol% in degree of deacetylation which is then mixed with fine cellulose.

COPYRIGHT: (C)1995,JPO

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-2701

(43)公開日 平成7年(1995)1月6日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/38	D			
47/36	D			

審査請求 有 請求項の数2 F D (全 7 頁)

(21)出願番号 特願平5-170982

(22)出願日 平成5年(1993)6月17日

(71)出願人 000100849

アイセロ化学株式会社

愛知県豊橋市石巻本町字越川45番地

(72)発明者 萩野 義昇

愛知県豊川市八幡町鐘鋳場207

(72)発明者 寺部 亮

愛知県豊橋市錦町191

(72)発明者 松本 隆幸

愛知県豊橋市住吉町200

(74)代理人 弁理士 藤野 清也

(54)【発明の名称】 大腸崩壊性組成物及びその製造法

(57)【要約】

【目的】 小腸を崩壊することなく大腸で崩壊するキトサン組成物及びその製法。

【構成】 微細セルロースと脱アセチル化度40～60モル%の水溶性キトサンとからなる組成物。脱アセチル化度が95%以上であるキトサンの酸水溶液にアルコールの存在下で無水酢酸を加えてアセチル化して脱アセチル化度40～60モル%の水溶性キトサンとし、これを微細セルロースと混合することよりなる上記組成物の製造法。

【効果】 小腸で崩壊することがなく、大腸で崩壊する性質を有するので大腸崩壊性医薬の被覆材として用いられる。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 微細セルロースと、微細セルロースに対し20～200重量%の脱アセチル化度が40～60モル%である水溶性キトサンからなることを特徴とする小腸を通過し大腸で崩壊する組成物。

【請求項2】 脱アセチル化度が95モル%以上であるキトサンの酸溶液に、アルコールで希釈した無水酢酸を添加し、脱アセチル化度が40～60モル%までN-アセチル化することを特徴とする水溶性キトサンの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、経口投与した製剤を小腸を通過させ大腸まで搬送するための小腸通過性大腸崩壊性組成物に関する。本発明の組成物は、小腸においては崩壊せずそのまま通過し、大腸において崩壊し選択的に薬物を放出する大腸崩壊性錠剤または顆粒剤を得るための被覆材として用いられる。

【0002】

【従来の技術】インシュリン等のポリペプチド製剤は、胃酸や小腸内プロテアーゼによって容易に分解失活するために経口投与は困難であり、現在注射によって患者体内へ投与されている。しかしながら、注射は特に定期的な投与を必要とする場合、患者に多大の苦痛を強いるため、錠剤やカプセル製剤のような形態で経口投与することが望まれている。一方、近年になりプロテアーゼ活性が低く、製剤の移動が少ない大腸が、ポリペプチド系薬物の吸収部位として好適であることが明らかとなり、薬物を胃酸や小腸内プロテアーゼから保護し、大腸まで搬送する適切な手段によって大腸崩壊性の製剤とすることにより、ポリペプチド製剤の経口投与化が可能となることが示唆されている。このような大腸崩壊性製剤は、潰瘍性大腸炎等の大腸疾患のターゲッティング治療薬においても有効であり、これにより極力少量の投与においても作用部位である大腸での必要薬物濃度が確保でき、副作用を著しく軽減することができるものと期待されている。

【0003】こうした状況下、大腸崩壊性製剤を調製するための幾つかの方法が提案されている。そのひとつはアゾ系ポリマーを使用するものであり、アゾ結合が大腸内の微生物の作用によって分解されることに着目し、アゾ架橋ポリマーや主鎖骨格中にアゾ基を有するポリウレタンにより錠剤を被覆するものである。しかしながら、この材料は完全な化学合成物であるので、大腸内での分解による生成物の安全性を十分に確認する必要がある。また、他の方法として、製剤中に高吸水性物質を添加し、これが経時的に吸水膨潤して、大腸に達した時点で崩壊させようとする方法が検討されているが、経口投与した製剤の消化管内の移動速度は種々の条件等により著しく変化するため、確実性のある方法とは言えない。

2

【0004】さらにまた、天然物由来のキチンの通常70モル%以上の部分脱アセチル化キチンであるキトサンを利用する方法として、キトサンからなるカプセルの表面をpHが5以上の液に可溶な重合体、いわゆる腸溶性材料で被覆する大腸崩壊性硬質カプセル（特開平4-41422）や、固形製剤上にキトサンおよび腸溶性材料を被覆する大腸内放出固形製剤（特開平4-6933）が開示されている。これらの技術は、キトサンが通常弱アルカリ性を示す小腸内では溶解せず、多くの微生物が存在する大腸では、微生物が産生するリゾチーム等の酵素や有機酸の作用により崩壊する性質を利用したものであり、大腸での選択崩壊性が高く、また、キトサンは既に食品添加物として使用されているように安全性の点でも問題がなく、大腸崩壊性製剤を調製する方法として極めて有用な技術といえる。しかしながら、上記大腸崩壊性硬質カプセルの技術は錠剤や顆粒剤等への適用はできず、その形態はあくまでカプセル製剤に限定されるものである。また、大腸内放出性固形製剤の場合、キトサンが水には溶解しないため、固形製剤にキトサンをコートするにあたってはキトサンを酸水溶液に溶解する必要があるが、コート後にこの酸を完全に除去することは事実上難しく、キトサン膜中に酸が残存することは避けられない。このことは、キトサン皮膜の耐水性を低下させるとともに、酸による薬物の化学変化により製剤本来の薬理効果を失わせるという問題がある。

【0005】ところで、キトサンの溶解に使用する酸による種々の弊害を解決するものとして、キトサンの構成単位であるN-アセチル-D-グルコサミンとD-グルコサミンがランダムに分布した非晶性で水溶性のキトサンが知られている（特開昭53-47479）。しかしながら、これをそのまま大腸崩壊性の材料とした場合には、耐水性がなく小腸において溶解するため目的は達成できない。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、このような背景を考慮し、小腸通過性大腸崩壊性のキトサンの特性を生かしながら、キトサンのように酸を用いることなく酸による弊害のない材料を提供しようとするものである。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、微細セルロースと、水溶性キトサンとからなる組成物が水中で崩壊せず、キトサンの有する大腸崩壊性を維持することができることを見出して、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、（1）微細セルロースと、微細セルロースに対し20～200重量%の脱アセチル化度が40～60モル%である水溶性キトサンからなることを特徴とする小腸を通過し大腸で崩壊する組成物、（2）脱アセチル化度が95モル%以上であるキトサンの酸溶液に、アルコー

50

ルで希釈した無水酢酸を添加し、脱アセチル化度が40～60モル%までN-アセチル化することを特徴とする水溶性キトサンの製造法、に関する。

【0008】本発明における水溶性キトサンは、水溶性の部分脱アセチル化キチンであって、N-アセチル-D-グルコサミンとD-グルコサミンを構成成分とし、脱アセチル化度、すなわちD-グルコサミン単位の含量が40～60モル%であり、2つの構成単位がランダムに分布した非晶性のものをいう。脱アセチル化度が40%未満あるいは60%を越えると、キトサンは結晶性となり、水に溶解しなくなる。キトサンは、一般的にはカニ、エビ等の甲殻類の外殻を粉碎し、炭酸カルシウムや蛋白質を除去して得たフレーク状のキチンを、濃アルカリ処理により脱アセチル化することによって得られるが、このような不均一系の脱アセチル化では、N-アセチル-D-グルコサミンとD-グルコサミンがブロック状に分布するため結晶性となり、このものは鉱酸や有機酸の水溶液には溶解するものの、水のみで溶解するものは得られない。

【0009】本発明で使用する水溶性のキトサンの調製法には特に限定はないが、例えば高度に脱アセチル化したキトサンを酸溶液に溶解した溶液に、無水酢酸を添加して脱アセチル化度が40～60モル%までN-アセチル化し、その後反応生成物を分離精製することによって得ることができる。反応物の脱アセチル化度は無水酢酸の添加量により容易に制御することができる。この方法において、N-アセチル化する原料キチンの脱アセチル化度は95モル%以上、より好ましくは98モル%以上が良く、これより低い場合には生成したキトサン中にN-アセチル-D-グルコサミンがブロック状で残存し水溶性が低下する。さらに本発明では、この方法において無水酢酸をアルコールの存在下、望ましくはアルコールで希釈して添加することが有効である。工業的に水溶性キトサンを調製する場合、そのコストを考慮すると極力高濃度で反応させることが望まれるが、粘稠なキチン溶液に無水酢酸を直接添加すると、無水酢酸が溶液全体に拡散する前に不均一にN-アセチル化反応が進行し、その結果N-アセチル-D-グルコサミンがブロック状に導入され水溶性が発現しない。アルコールによる希釈は、無水酢酸添加時のN-アセチル化反応を抑制し、この問題を解決するとともに、キトサンのアミノ基のプロトン化を抑え、N-アセチル化反応の効率を高めるために有効である。使用するアルコールとしては、メタノール、エタノール、2-プロパノール等があげられるが、メタノールが特に好適である。

【0010】水溶性キトサンを得る他の方法として、キチンを比較的温度の低い濃アルカリに分散、溶解してアルカリキチン水溶液を調製し、これを熟成して所定の脱アセチル化度になるまで脱アセチル化反応を進行させ、その後生成物を分離精製する方法が知られている。しか

しながら、この方法では脱アセチル化度を反応時間により制御するため、わずかな条件の違いにより脱アセチル化度が所望の範囲から外れることが多く、再現性の点で高度に脱アセチル化したキチンをN-アセチル化する前記方法が好ましい。水溶性を示すキチンとしては、本発明で使用する水溶性キトサン以外にも、例えばグリコールキチンやカルボキシメチルキチン等の水溶性キチン誘導体が多く知られているが、これらは天然高分子であるキチンが本来有する官能基以外のものを導入したものであり、安全性の点で本発明の水溶性キトサンが優れている。

【0011】本発明のもうひとつの成分である微細セルロースは、水溶性キトサン中に混合分散させることにより、この組成物を水で不溶化、すなわち小腸内での溶解を防止する特性を与えるものである。微細セルロースの添加によっても、キトサンが本来有する大腸での崩壊性は失われないため、この組成物は小腸通過性大腸崩壊性材料として使用できる。微細セルロースの添加により水溶性キトサンが水不溶化する機構は詳細には明らかではないが、微細セルロース中の水酸基や僅かに存在するカルボニル基等の官能基とキトサン中のアミノ基の間に化学結合が生じて複合化することによるものと考えられる。本発明で使用する微細セルロースの種類には特に限定はないが、例えば木材パルプ等のセルロース素材を、種々の方法により粉碎あるいは叩解した微粒子あるいは微細繊維が使用できる。ただし、上記複合化反応は微細セルロースの表面においてのみ起きるため、小腸内での高い膜強度を得るにはできるだけ表面積の大きな微細セルロースを使用するのが好ましい。こうしたセルロースを得る方法としては、例えばセルロース素材をセラミックあるいは金属ビーズ等の媒体とともに容器内で強制攪拌して微細粒子に湿式粉碎する方法（特開平3-163135参照）、セルロース素材の水懸濁液を高圧で小径オリフィスより噴出させることにより微小繊維化、いわゆるマイクロフィブリル化する方法（特開昭56-100801参照）等が適用できる。

【0012】本発明の組成物における水溶性キトサンの量は、微細セルロースに対し20～200重量%、より好ましくは50～100重量%である。水溶性キトサンが20重量%未満では、錠剤等にコートした時の被覆膜の強度が非常に低いものとなり、一方200重量%以上では水不溶性とならず、いずれの場合も小腸において容易に崩壊し目的は達成できない。本発明の組成物は、粉末、水溶液あるいはフィルム等の固形状のようないずれの形でよい。本発明の組成物を被覆材として利用した大腸崩壊性の錠剤、顆粒剤を調製するには、水溶性キトサンの水溶液中に微細セルロースを分散させたコート液を、パンコーティング装置や流動層コーティング装置による公知の方法により、錠剤、顆粒剤表面にコートすれば良い。コート液には必要により、グリセリン等の可塑

10

20

30

40

50

剤や小腸内での強度を高めるためにタルク、シリカ等の無機フィラーを添加することができる。また、被覆層の厚みは50～200 μ mとするのが好ましい。錠剤や顆粒剤上に形成した皮膜は、上述した水溶性キトサンと微細セルロースとの複合化反応により、通常弱アルカリ性あるいは中性を示す小腸内では皮膜強度を維持し、腸内プロテアーゼから薬物を保護、あるいは製剤中の薬物の放出を防止する。そして、大腸に達した後は、大腸内の嫌気性細菌が産生する酢酸、乳酸等の有機酸、あるいはリゾチーム等の酵素の作用により組成物の皮膜は崩壊し、製剤中の薬物を大腸内に放出する。したがって、このような組成物の大腸崩壊性は、各種pHの緩衝液中での皮膜の崩壊試験において酸性条件下で特異的に崩壊すること、あるいは腸内細菌培養液中での崩壊することにより確認することができる。

【0013】上記の通り本発明の組成物で被覆した錠剤、顆粒剤は、さらにその表面に耐胃酸性を付与するために、従来より広く使用されている各種の腸溶性材料で被覆して大腸崩壊性経口製剤は完成する。腸溶性材料としては、メタアクリル酸メタアクリル酸メチル共重合体、メタアクリル酸アクリル酸エチル共重合体、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、セルロースアセテートフタレート、セラック等を例示できる。本発明による組成物は、大腸崩壊性の錠剤や顆粒剤の被覆材として利用するのがもっとも有効であるが、錠剤や顆粒剤の賦形材、硬質カプセル材料として使用することも可能である。

【0014】以下に実施例を示し、本発明をより具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0015】

【実施例1】重量平均分子量が63000、脱アセチル化度が99モル%のキトサン8gを、5重量%の酢酸水溶液80gに溶解し、さらにそこにメタノール57gを添加して粘稠で均質な溶液を調製した。この溶液に、攪拌下でメタノール40mlで希釈した無水酢酸3.5gを滴下し、室温において3時間N-アセチル化反応を行った。次に反応液を多量のアセトン中に投入して水溶性キトサンを析出させ、これを濾過により分離後メタノールで十分に洗浄し真空乾燥した。得られた水溶性キトサンの脱アセチル化度は52%であり、良好な水溶性を有していた。次に、この水溶性キトサンの4%水溶液90gと、レーザ回折法によって測定した平均粒径が3.5 μ m

* m、濃度が12.5%の微細セルロース分散液（旭化成工業社製、セルクリームMF-35）60gをよく混合し、コート液を調製した。

【0016】このコート液を、1錠あたり模擬薬物としてビタミンAを1000I.U.含有した径8mm、重量200mgの錠剤に、平均膜厚が150 μ mとなるように均一にコートした。こうして得た錠剤を、蒸留水、日本薬局方崩壊試験法第2液およびpHが4～8の各種緩衝液（0.1N-酢酸-0.1M-酢酸ナトリウム）に投入し、120分攪拌してその崩壊性を調べた。その結果、蒸留水、薬局方第2液およびpHが6.5以上の緩衝液では、錠剤はその形状を維持し、顕著なビタミンAの放出は認められず、一方、pHが6以下の緩衝液では錠剤は崩壊し、同時に試験液中へビタミンAが放出された。

【0017】また、同じ錠剤の大腸内細菌による崩壊試験を実施した。試験細菌にはヒト大腸における優先菌種であるBacteroides vulgatus IF0 14291を用い、この菌のシステイン・チオグリコール酸含有生理食塩水培養液に錠剤を投入し、37℃にて4時間嫌気条件下で振盪した結果、錠剤の崩壊およびビタミンAの放出が確認された。以上により、本実施例の水溶性キトサンと微細セルロースとからなる組成物が、小腸通過性大腸崩壊性であることが明らかとなった。

【0018】

【実施例2】繊維径が0.5 μ m以下に微細に叩解したマイクロフィブリルセルロース（ダイセル化学工業社製、セリッシュKY100-S）の1.5%水懸濁液に、実施例1で調製した水溶性キトサンの7%水溶液を、セルロースに対し0～300重量%になるように均一に混合分散させた液をガラス板上に流延、乾燥して、厚みが50 μ mのフィルムを作成した。

【0019】このフィルムの小片を蒸留水、日本薬局方崩壊試験法第2液およびpHが5～8の各種緩衝液

（0.1N-酢酸-0.1M-酢酸ナトリウム）の入った試験管に投入し、120分間振盪してフィルムの崩壊を調べた。その結果、表1に示すように水溶性キトサンがセルロースに対し20～200重量%の範囲ではpHが6.5以上では崩壊せず、6以下では崩壊した。また、上記と同じフィルムを、実施例1と同様にBacteroides vulgatus培養液中に投入し、37℃にて4時間嫌気条件下で振盪した結果、どの組成のフィルムも崩壊し、大腸崩壊性であることが確認された。

【0020】

【表1】

崩壊試験結果

試 験 液	水溶性キトサンの混合量 (重量%)							
	0	10	20	50	100	150	200	300
蒸 留 水	×	×	○	○	○	○	△	×
日本薬局方第2液	×	×	○	○	○	○	○	×
緩衝液 pH 8	×	×	○	○	○	○	○	×
7	×	×	○	○	○	○	○	×
6.5	×	×	○	○	○	○	△	×
6	×	×	×	×	×	×	×	×
5.5	×	×	×	×	×	×	×	×
5	×	×	×	×	×	×	×	×
B. valgatus 培養液	×	×	×	×	×	×	×	×

○：崩壊せず、 △：崩壊しないが極めて膨潤大、 ×：崩壊

【0021】

【実施例3】重量平均分子量が約70000であり、種々の脱アセチル化度を有するキトサンを、5重量%の酢酸水溶液10%濃度で溶解し、さらにその溶液にメタノールを添加して6%に希釈した。この溶液に攪拌下で、キトサンのアミノ基に対し50～90モル%の無水酢酸を、その10倍量のメタノールで希釈して滴下し、室温において3時間N-アセチル化反応を行った。また、無水酢酸をメタノールで希釈しないで添加する方法によっても同様な反応を行った。この反応液より実施例1と同様の方法によりキトサンを分離精製し、その脱アセチル化度を測定するとともに、蒸留水への溶解性の試験をし*

*た。その結果、表2に示すように、脱アセチル化度が95%以上のキトサンをN-アセチル化した場合、得られる脱アセチル化度が40～60モル%であるキトサンは水溶性を示し、同範囲の脱アセチル化度であっても、出発原料の脱アセチル化度が95モル%未満では水溶性は発現しないことが明らかになった。また、本実施例のように比較的高濃度でのN-アセチル化反応では、無水酢酸を添加する際にメタノールで希釈することが有効であることがわかった。

【0022】

【表2】

水溶性キチンの調製方法と水溶性

調 製 条 件			反 応 生 成 物 の 物 性	
原料キチンの 脱アセチル化度 (モル%)	無水酢酸 添加量 (モル%)	無水酢酸 の希釈の 有無	脱アセ チル化度 (モル%)	水 溶 性
84	50	有	52	不溶
89	60	有	50	不溶
93	65	有	51	膨潤大、完溶せず
97	70	有	43	可溶
99	50	有	63	不溶
99	60	有	56	可解
99	70	有	49	可解
99	80	有	41	可解
99	90	有	35	不溶
99	70	無	50	不溶

【0023】

【発明の効果】本発明の組成物は、錠剤や顆粒剤の被覆膜として使用した場合、小腸内では皮膜としての特性を維持して薬物を保護し、大腸に到達後は腸内細菌の作用により毒性を示すことなく容易に崩壊し、大腸内に選択的に薬物を放出することができる。また、被覆のための*

* コート液の調製には水のみを使用するため、薬物の化学変化を誘発する恐れがない。こうした特性により、本発明の組成物はインシュリン等のポリペプチド経口製剤や潰瘍性大腸炎等の大腸疾患の治療薬の調製に有利に使用することができる。

【手続補正書】

【提出日】平成 5 年 6 月 2 5 日

【手続補正 1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0012

【補正方法】変更

【補正内容】

【0012】本発明の組成物における水溶性キトサンの量は、微細セルロースに対し 20~200 重量%、より好ましくは 50~100 重量%である。水溶性キトサンが 20 重量%未満では、錠剤等にコートした時の被覆膜の強度が非常に低いものとなり、一方 200 重量%以上では水不溶性とならず、いずれの場合も小腸において容易に崩壊し目的は達成できない。本発明の組成物は、粉末、水溶液あるいはフィルム等の固形状のようないずれの形でよい。本発明の組成物を被覆材として利用した大腸崩壊性の錠剤、顆粒剤を調製するには、水溶性キトサンの水溶液中に微細セルロースを分散させたコート液を、パンコーティング装置や流動層コーティング装置による公知の方法により、錠剤、顆粒剤表面にコートすれ

ば良い。コート液には必要により、グリセリン等の可塑剤や小腸内での強度を高めるためにタルク、シリカ等の無機フィラーを添加することができる。また、被覆層の厚みは 50~200 μm とするのが好ましい。錠剤や顆粒剤上に形成した皮膜は、上述した水溶性キトサンと微細セルロースとの複合化反応により、通常弱アルカリ性あるいは中性を示す小腸内では皮膜強度を維持し、腸内プロテアーゼから薬物を保護、あるいは製剤中の薬物の放出を防止する。そして、大腸に達した後は、大腸内の嫌気性細菌が産生する酢酸、乳酸等の有機酸、あるいはリゾチーム等の酵素の作用により組成物の皮膜は崩壊し、製剤中の薬物を大腸内に放出する。したがって、このような組成物の大腸崩壊性は、各種 pH の緩衝液中での皮膜の崩壊試験において酸性条件下で特異的に崩壊すること、あるいは腸内細菌培養液中で崩壊することにより確認することができる。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0022

【補正方法】変更

【表 2】

【補正内容】

【0022】

水溶性キチンの調製方法と水溶性

調 製 条 件			反 応 生 成 物 の 物 性	
原料キチンの 脱アセチル化度 (モル%)	無水酢酸 添加量 (モル%)	無水酢酸 の希釈の 有無	脱アセ チル化度 (モル%)	水 溶 性
84	50	有	52	不 溶
89	60	有	50	不 溶
93	65	有	51	膨潤大、完溶せず
97	70	有	43	可 溶
99	50	有	63	不 溶
99	60	有	56	可 溶
99	70	有	49	可 溶
99	80	有	41	可 溶
99	90	有	35	不 溶
99	70	無	50	不 溶